

Review University Without Borders for the Open Society (RUFSO)

ISSN: 2313-285X Volume :22, Issue : 10 , March 2021

Content available at <http://www.rufso.org/publications>

REGULATION DE LA REPOSE INNEE PAR L'IL-15 CONTRE LES PATHOGENES

Papier pour la conférence académique internationale tenue par ZANGA OLINGA Patrice ce 20/02/2021

RESUME

L'interleukine-15 (IL-15) est une cytokine pléiotrope qui régule la prolifération, la survie et les activités de sécrétion de nombreux types de cellules distincts dans le corps. Cette cytokine est produite par des macrophages et de nombreux autres types de cellules en réponse à des agents infectieux ; il contrôle la croissance et la différenciation des lymphocytes T et B, l'activation des cellules Natural Killer (NK) et phagocytaires et contribue à l'homéostasie du système immunitaire. Le présent sujet se concentre sur les effets biologiques et modulateurs de l'IL-15 dans les infections microbiennes et montre que cette cytokine peut jouer un rôle dans la défense de l'hôte contre les infections en induisant l'activation des cellules effectrices du système immunitaire inné et adaptatif. Mots clés : Interleukine-15, infections microbiennes, immunité innée.

INTRODUCTION

L'interleukine-15 (IL-15) a été découverte à l'origine comme un agent de stimulation des lymphocytes T présent dans le surnageant de culture d'une lignée cellulaire épithéliale de rein simien. L'IL-15 biologiquement active a été caractérisée comme étant capable de soutenir la prolifération d'une lignée cellulaire murine dépendante de l'interleukine-2 (IL-2). Une particularité de l'IL-15 est qu'elle partage d'importants attributs fonctionnels avec l'IL-2, notamment une prolifération, une survie et une différenciation améliorées de nombreux types de cellules distinctes comme les cellules NK, T et B. Alors que l'IL-2 largement étudiée est principalement produite par des cellules T activées, l'ARNm d'IL-15 est exprimé de manière constitutive par une grande variété de types de cellules et de tissus, y compris les monocytes / macrophages, les cellules dendritiques et de nombreux autres tissus non lymphoïdes, y compris le placenta, muscles squelettiques et lignées cellulaires épithéliales et fibroblastiques (Bannwart, Nakaira, Sartori et Peraçoli, 2007).

Trois IL-15 R distincts de haute affinité (α , $\alpha + \beta$ et $\alpha + \beta + \gamma$) et un récepteur IL-15 d'affinité intermédiaire ($\beta + \gamma$) ont été décrits. De ces trois chaînes, seul α est privé pour la liaison à l'IL-

15, étant toutefois structurellement apparenté à l'IL-2R α ; les chaînes β et γ sont partagées avec l'IL-2. De plus, la chaîne α unique (IL-15R α) existe sous huit isoformes. Le récepteur de la chaîne γ est également partagé par plusieurs autres cytokines, telles que l'IL-4, l'IL-7, l'IL-9 et l'IL-21, qui utilisent toutes des sous-unités de récepteur privées supplémentaires responsables de la spécificité de la liaison et / ou de la signalisation en aval. Ces sous-unités de récepteur partagées expliquent les similitudes fonctionnelles existantes entre IL-2 et IL-15 (Bannwart , Nakaira, Sartori et Peraçoli ,2007).

Budagian et al (2004) et Mortier et al (2004) ont récemment démontré que l'IL-15R α murin et humain existe non seulement sous forme membranaire, mais également sous forme soluble. Chez les deux espèces, le sIL15R α naturel est généré de manière constitutive à partir du récepteur transmembranaire par un clivage protéolytique et ce processus est encore amélioré par certains agents chimiques tels que l'acétate de myristate de phorbol (PMA).

L'expression de la membrane cellulaire de l'IL-15 pourrait être cruciale dans la médiation de la fonction extracellulaire plutôt que de la sécrétion de cytokines et, en partie, explique la difficulté de détecter l'IL-15 soluble dans les systèmes biologiques. La signalisation médiée par l'IL-15 est mieux caractérisée dans les lymphocytes T et dans ces cellules, elle entraîne l'activation des Janus kinases (JAK). La chaîne β recrute JAK1 tandis que la chaîne γ active JAK3, ce qui à son tour entraîne la phosphorylation et l'activation de facteurs de transcription appelés respectivement transducteurs de signal et activateurs de transcription (STAT3) et (STAT5) (Bannwart , Nakaira, Sartori et Peraçoli ,2007).

2. MATERIELS ET METHODES

Les facteurs de transcription phosphorylés-STAT se transloquent vers le noyau où ils se lient aux éléments régulateurs de l'ADN et activent l'expression génique. Des voies de signalisation supplémentaires activées par IL-2 et IL-15 impliquent la phosphorylation de la tyrosine kinase de la famille Src. Plus récemment, il a été démontré que l'IL-15R α est également capable de signaler par activation de Syk kinase. Même si elles présentent de nombreuses propriétés fonctionnelles qui se chevauchent, l'IL-2 et l'IL-15 ont des rôles distincts dans le système immunitaire. Alors que l'IL-2 est principalement produite par les cellules T activées et fonctionne comme un modulateur clé des réponses immunitaires adaptatives dépendant des

cellules T, l'ARNm de l'IL-15 est exprimé de manière constitutive par une grande variété de types de cellules et semble servir à un spectre beaucoup plus large à des fins de bio-régulation. C'est une cytokine d'immunité innée qui exerce une modulation des réponses immunitaires adaptatives sélectionnées (Bannwart , Nakaira, Sartori et Peraçoli , 2007).

la production de facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages (GM-CSF) et réduit l'apoptose en régulant à la hausse la production autocrine de GM-CSF et l'activation de NF- κ B. De même que le facteur des cellules souches et l'IL-3, l'IL-15 peut également servir de facteur de croissance pour les mastocytes. Les lignées cellulaires de monocytes et de macrophages répondent à la stimulation avec l'IL-15 en augmentant la phagocytose et la clairance microbienne et en augmentant la production d'IL-8, d'IL-12, de MCP-1 et de superoxyde. IL-8 et MCP-1 attirent davantage les monocytes et les neutrophiles, conduisant à une accumulation de cellules inflammatoires. Ainsi, l'IL-15 produite localement sur les sites d'inflammation peut jouer un rôle central en régulant l'infiltration leucocytaire. De plus, la stimulation de ces cellules par l'IL-15 liée à la membrane avec des agonistes spécifiques (anticorps sILR α ou anti-IL-15) a induit l'expression de cytokines pro-inflammatoires comme TNF- α , IL-6 et IL-8, par signalisation (Bannwart , Nakaira, Sartori et Peraçoli ,2007).

L'IL-15 affecte également le développement, le maintien et l'activation des cellules responsables de l'immunité primitive telles que les cellules NK et $\gamma\delta$ T. La production endogène d'IL-15 par les monocytes humains est nécessaire pour la production optimale d'IFN- γ par les cellules NK. Ces cellules semblent être critiques dans la défense contre de nombreux pathogènes en fournissant l'IFN- γ , qui reste le facteur prototypique d'activation des monocytes pour pratiquement toutes les activités antimicrobiennes et antiparasitaires , après activation par des cytokines dérivées de monocytes telles que TNF- α et IL-12. Ces effets sur l'immunité innée semblent médier, au moins partiellement, l'augmentation de l'activité anti-infectieuse de cette cytokine. Plusieurs éléments de preuve ont également indiqué un rôle essentiel de l'IL-15 dans la modulation des activités des cellules B. Cette cytokine stimule la prolifération des cellules B anti-IgM et activées par PMA ainsi que la production et la sécrétion d'IgA, IgG1 et IgM. De plus, l'IL-15 a la capacité d'inhiber l'apoptose induite par différents stimuli dans les lymphocytes B humains et murins. Ces effets sur la survie et la prolifération des cellules B semblent être

associés à la production directe de cette cytokine par les cellules dendritiques folliculaires dans les centres germinatifs. (Bannwart , Nakaira, Sartori et Peraçoli , 2007).

Un événement immunologique considéré comme fondamental pour lutter contre de nombreuses maladies infectieuses est la production initiale d'IFN- γ . Même si l'IL-12 semble être une cytokine essentielle pour la production d'IFN- γ par les cellules NK, la co-stimulation avec l'IL-15 semble être nécessaire pour sa production optimale. Par conséquent, l'IL-15 en synergie avec l'IL-12 pourrait induire une réponse Th1 des cellules $\alpha\beta$ T contre les infections microbiennes, en particulier les parasites intracellulaires. Par conséquent, l'IL-15 et l'IL-12 produites par des monocytes humains activés peuvent être un déterminant important de la production d'IFN- γ par les cellules NK, essentielles au développement d'une réponse immunitaire innée efficace contre les infections, avant l'activation des cellules T spécifiques de l'antigène. Ainsi, la réponse immunitaire innée sert non seulement à fournir une protection immédiate contre une variété d'agents mais également à activer la réponse immunitaire adaptative par le biais d'interactions cellulaires et de la production de cytokines (Bannwart , Nakaira, Sartori et Peraçoli , 2007).

3. RESULTATS ET DISCUSSIONS

Effet modulateur de l'il-15 sur la réponse de l'hôte aux microorganismes

Quelques rapports sont disponibles sur le rôle de l'IL-15 dans la réponse de l'hôte à l'infection. Cependant, plusieurs éléments de preuve suggèrent que l'IL-15 est impliquée dans le contrôle immunologique des infections avec une variété d'agents tels que *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium leprae*, *Salmonella choleraesuis*, virus de l'hépatite C et virus de l'herpès. L'IL-15 augmente également l'immunité médiée par les lymphocytes T contre *Toxoplasma gondii* et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). L'exposition de cellules mononucléées du sang périphérique humain à des champignons et des bactéries tels que *C. albicans*, *E. coli* et *Staphylococcus aureus* a entraîné une régulation rapide de l'activité des cellules NK via l'induction d'IL-15. Ainsi, l'IL-15 semble jouer un rôle dans la défense contre les infections en induisant le développement et l'activation de cellules effectrices de réponse immunitaire innée et adaptative impliquant les cellules NK, les cellules $\gamma\delta$ T, les cellules T et B (Bannwart , Nakaira, Sartori et Peraçoli ,2007).

Les infections fongiques

Les études sur la contribution de l'IL-15 à la lutte contre les infections fongiques ont été rares et elles se concentrent préférentiellement sur ses effets sur l'activité fongicide des monocytes et des leucocytes polymorphonucléaires (PMN).

Vasquez et al (1988) ont rapporté la capacité de l'IL-15 à augmenter la production de superoxyde et l'activité antifongique des monocytes humains contre *C. albicans*. Des résultats similaires ont été obtenus lorsque les monocytes ont été traités avec de l'IL-2, mais dans une moindre mesure. L'association d'IL-15 et d'IL-2 n'a montré aucun effet additif ou synergique. De plus, les monocytes humains ont montré une activité de destruction améliorée contre *C. albicans* après 18 h d'incubation avec IL-15 ou IL-2, mais ce traitement n'a pas amélioré la capacité de ces cellules à phagocyter l'organisme. IL-15 a également été signalé comme capable de réguler à la hausse les activités antifongiques dans les PMN. L'IL-15 a augmenté la phagocytose de *C. albicans* tué par la chaleur par PMN d'une manière dose-dépendante et a également augmenté l'activité inhibitrice de croissance de *C. albicans* des PMN (Bannwart , Nakaira, Sartori et Peraçoli ,2007).

L'expression génique de molécules de défense innées de l'hôte dans des monocytes humains normaux infectés par *C. albicans* en utilisant la technologie des micro réseaux a été récemment évaluée par Kim et al (2005). Des monocytes du sang périphérique fraîchement isolés de donneurs sains ont été incubés avec *C. albicans* pendant 18 h en parallèle avec des cellules témoins non infectées appariées dans le temps. L'expression des gènes codant pour les cytokines pro-inflammatoires, y compris le TNF- α , l'IL-1, l'IL-6 et le facteur inhibiteur de la leucémie (LIF), a été nettement améliorée au cours des 6 premières heures et a coïncidé avec une phagocytose accrue (Bannwart , Nakaira, Sartori et Peraçoli ,2007).

Selon Mody et al (1998), *C. neoformans* est un puissant stimulant pour la libération d'IL-15 biologiquement active par les monocytes. L'IL-15 et l'IL-2 ont contribué de manière significative à la prolifération lymphocytaire et à l'activité anticryptococcique à médiation

lymphocytaire à la fois pour les *C. neoformans* encapsulées et acapsulaires. Fait intéressant, l'IL-15 a restauré la prolifération lymphocytaire et l'activité anticryptococcique qui avaient été abrogées en bloquant l'IL-2. Le mécanisme de cette activité anticryptococcique a été plus récemment rapporté par Ma et al (2002). Ces auteurs ont observé que l'activité antifongique déclenchée par l'IL-15 sur les cellules T CD8 était corrélée à la régulation positive de la granulysine, localisée dans les granules acides. Un traitement antérieur de cellules PMN humaines avec de l'IL-15 pendant 2 h, en présence d'*A. Fumigatus*, a augmenté la production d'anion superoxyde. Après 22h d'incubation avec de l'IL-15, ces cellules ont sécrété plus d'IL-8 et ont montré une amélioration significative de leur capacité à médier les dommages au champignon hyphes, suggérant la contribution de cette cytokine pendant le contrôle immunitaire de l'aspergillose (Bannwart , Nakaira, Sartori et Peraçoli ,2007).

L'ajout d'IL-15 aux cultures de monocytes humains a amélioré l'activité fongicide de ces cellules contre *Paracoccidioides brasiliensis* qui est l'agent étiologique d'une mycose sévère appelée paracoccidioidomycose. L'effet le plus élevé a été observé après un traitement monocyte avec 50 ng / ml d'IL-15. L'ajout d'anticorps monoclonal anti-IL-15 aux co-cultures fongiques-monocytes a abrogé cet effet, suggérant la contribution de cette cytokine à l'activité fongicide des monocytes humains contre *P. brasiliensis*. Les neutrophiles humains cultivés avec de l'IL-15 ont également montré une activité fongicide accrue contre *P. brasiliensis* associée à une libération plus élevée de peroxyde d'hydrogène de ces cellules. Ces études suggèrent fortement un effet modulateur important de l'IL-15 sur l'activation des monocytes et neutrophiles humains pour une destruction efficace de *P. brasiliensis* (Bannwart , Nakaira, Sartori et Peraçoli ,2007).

Infections bactériennes

L'IL-15 semble jouer un rôle important dans la défense de l'hôte contre les infections causées par des bactéries intracellulaires. Le principal mécanisme responsable de cette protection semble impliquer une synergie entre l'IL-12 et l'IL-15 qui active les cellules NK, les cellules $\gamma\delta$ T ou les cellules NKT pour produire l'IFN- γ , qui induit par la suite une réponse Th1 médiée par les cellules $\alpha\beta$ T. Une infection intracellulaire in vitro par *M. leprae* a induit une sécrétion d'IL-15 par les monocytes du sang périphérique de patients lépromateux. Il est intéressant de noter que l'ARNm et la protéine de l'IL-15 étaient plus fortement exprimés chez les patients

tuberculoïdes résistants que chez ceux ayant une forme lépromateuse sensible. L'IL-15 est également impliquée dans l'activation précoce des lymphocytes intraépithéliaux intestinaux (i-IEL) après une infection orale à *L. monocytogenes*. La production de cette cytokine par les entérocytes peut être impliquée dans la protection contre les infections intestinales par la stimulation d'une fraction significative d'i-IEL pour produire et libérer l'IFN- γ qui activerait alors les macrophages à une phase précoce de l'infection orale par *L. monocytogenes*. (Bannwart , Nakaira, Sartori et Peraçoli ,2007).

L'IL-15 dérivée de macrophages infectés par *S. choleraesuis* peut contribuer à l'activation précoce des cellules $\gamma\delta$ T au cours de l'infection, car les cellules $\gamma\delta$ T (qui expriment les chaînes β et γ de l'IL-2R) ont proliféré en présence de rIL-15 et produit des niveaux appréciables d'IFN- γ et d'IL-4 (Bannwart , Nakaira, Sartori et Peraçoli ,2007).

Selon Mizuno (2004), les macrophages et les cellules dendritiques, dont le nombre augmente peu après l'infection à *Salmonella*, produisent une variété de cytokines, dont l'IL-12, l'IL-15 et l'IL-18 qui jouent un rôle important dans la protection contre l'infection à *Salmonella*, prolifération de cellules NK, cellules T et cellules $\gamma\delta$ T et production d'IFN- γ . Les macrophages de souris C3H / HeN (sensibles aux lipopolysaccharides) infectées par *E. coli* ont exprimé des niveaux plus élevés d'ARNm d'interleukine-15 que ceux des souris C3H / HeJ infectées (hyporéactives au LPS). L'administration d'anticorps monoclonal anti-IL-15 a inhibé l'apparition de cellules $\gamma\delta$ T chez les souris C3H / HeN après une infection à *E. coli*, ce qui a diminué la défense de l'hôte contre l'infection. Ces résultats suggèrent que les cellules $\gamma\delta$ T stimulées par le LPS jouent un rôle important dans la défense de l'hôte contre l'infection à *E. coli* et que l'IL-15 pourrait être en partie impliquée dans la protection via une augmentation des cellules $\gamma\delta$ T. De plus, plus récemment, il a été suggéré que l'IL-15 contribue au contrôle d'*E. Coli* par l'activation de Th2 et la production d'anticorps subséquente (Bannwart , Nakaira, Sartori et Peraçoli ,2007).

Autres infections

Les contributions possibles de l'IL-15 pour améliorer les fonctions immunitaires qui sont détruites pendant l'infection par le VIH ont été partiellement élucidées. Le traitement des cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC) de patients infectés par le VIH avec l'IL-

IL-15 a rétabli la production déficiente d'IL-12 par ces cellules et a entraîné une augmentation de la cytotoxicité des cellules NK à des niveaux similaires à ceux trouvés chez des donneurs sains. De plus, le traitement *in vitro* des PBMC d'adultes infectés par le VIH avec l'IL-15 a empêché l'apoptose des lymphocytes en supprimant la modulation à la baisse de Bcl-2. Dans une étude récente, l'IL-15 a augmenté la réponse immunitaire des patients infectés par le VIH en augmentant et / ou en modulant la production d'IFN- γ et la libération de bêta-chimiokine. Ces informations sur les propriétés réparatrices de l'IL-15 sont pertinentes car elles pourraient fournir de nouvelles directions dans les thérapies immunitaires de l'infection à VIH. La participation de l'IL-15 à la défense de l'hôte dans d'autres infections virales, telles que le virus de l'herpès chez l'homme, n'est, jusqu'à présent, attribuée qu'à l'amélioration de la cytotoxicité des cellules NK (Bannwart, Nakaira, Sartori et Peraçoli, 2007).

D'Ettorre et al (2006) ont évalué les paramètres cliniques et immunologiques et les résultats de patients atteints de leishmaniose viscérale, y compris des patients séropositifs pour le VIH. Ils ont observé que la leishmaniose viscérale chez les patients infectés par le VIH se produisait chez des sujets présentant un déficit immunitaire sévère qui présentaient des taux élevés de rechutes de leishmaniose. De faibles taux d'IL-15 chez les patients et une production rétablie chez les personnes guéries suggèrent que cette cytokine pourrait jouer un rôle important dans la réponse immunitaire au cours de la co-infection *Leishmania* / VIH. La contribution potentielle de l'IL-15 à la destruction de *Leishmania* a été examinée dans des macrophages activés par PMA infectés par *Leishmania infantum*. La destruction de *L. infantum* dans les macrophages amorcés avec IL-15 a été suivie d'une augmentation de la synthèse d'IL-12. Ces observations indiquent que l'IL-15 pourrait avoir un rôle d'activateur de l'activité leishmanicide, directement ou indirectement en induisant la production d'IL-12. L'ajout d'IL-15 aux cellules $\gamma\delta$ T de patients naïfs de paludisme, cultivés avec *Plasmodium falciparum* *in vitro*, a entraîné une inhibition de la réplication du parasite. Il est bien décrit que les cytokines Th1 sont fondamentales pour contrôler les infections causées par *T. gondii* chez la souris. L'administration d'IL-15 recombinante avec un lysat de toxoplasme soluble offre une protection complète contre une provocation parasitaire létale. De plus, des expériences *in vitro* ont démontré que l'IL-15 pouvait stimuler les cellules NK au repos pour augmenter la production d'IFN- γ par les splénocytes de souris stimulés avec *T. gondii*. Ces résultats suggèrent que l'IL-

15 pourrait être impliquée dans la résistance aux infections tout au long de la production d'IFN- γ par les cellules NK (Bannwart , Nakaira, Sartori et Peraçoli ,2007).

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

L'IL-15 est une cytokine pléiotrope et multifonctionnelle qui a un large éventail d'effets biologiques distincts dans le corps. L'IL-15 est spécialement produite par les monocytes / macrophages contre les agents infectieux, étant une cytokine pro-inflammatoire importante qui induit l'activation des cellules phagocytaires contre les agents pathogènes. Comme souligné dans la littérature, l'IL-15 joue un rôle central dans les réponses immunitaires innées et acquises lors d'infections par une variété de micro-organismes. Par conséquent, la contribution de l'IL-15 à l'homéostasie du système immunitaire et ses activités immunostimulantes sur les cellules impliquées dans la clairance microbienne suggèrent son utilisation potentielle pour le traitement de l'immunodéficience et comme thérapie co-adjuvante dans les maladies infectieuses humaines.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ❖ BANNWART C.F., NAKAIRA E.T., SARTORI A., PERACOLI M.T.S. Interleukin-15 : its role in microbial infections Trop. Dis vol.13 no.3 Botucatu 2007
- ❖ BUDAGIAN V., BULANOVA E., ORINSKA Z., LUDWIG A., ROSE-JOHN S., SAFTIG P., BORDEN EC., BULFONE-PAUS S. Natural soluble interleukin-15R α is generated by cleavage that involves the tumor necrosis factor- α converting enzyme (TACE/ADAM17). *J. Biol. Chem.*, 2004, 279, 40368-75.
- ❖ D'ETORRE G., CECCARELLI G., CARNEVALINI M., FORCINA G., ZAFFIRI L., MASSETTI AP., MASTROIANNI CM., VULLO V. Central role of interleukin-15 in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients with visceral leishmaniasis. *Acta Trop.*, 2006, 99, 83-7.
- ❖ MA LL., SPURRELL JC., WANG JF., NEELY GG., EPELMAN S., KRENSKY AM., MODY CH. CD8 T cell-mediated killing of *Cryptococcus neoformans* requires granulysin and is dependent on CD4 T cells and IL-15. *J. Immunol.*, 2002, 169, 5787-95.

Review University Without Borders for the Open Society (RUFSSO)

ISSN: 2313-285X Volume :22, Issue : 10 , March 2021

Content available at <http://www.rufso.org/publications>

- ❖ KIM HS., CHOI EH., KHAN J., ROILIDES E., FRANCESCONI A., KASAI M., SEINT T., SCHAUFELE RL., SAKURAI K., SON CG., GREER BT., CHANOCK S., LYMAN CA., WALSH TJ. Expression of genes encoding innate host defense molecules in normal human monocytes in response to *Candida albicans*. *Infect. Immun.*, 2005, 73, 3714-24.
- ❖ MIZUNO Y. Host defense mechanisms against *Salmonella* infection. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*, 2004, 27, 367-72.
- ❖ MODY CH., SPURREL JC., WODD CJ. Interleukin-15 induces antimicrobial activity after release by *Cryptococcus neoformans*-stimulated monocytes. *J. Infect. Dis.*, 1998, 178, 803-14.
- ❖ MORTIER E., BERNARD J., PLET A., JACQUES Y. Natural proteolytic release of a soluble form of human IL-15 receptor α -chain that behaves as a specific, high affinity IL-15 antagonist. *J. Immunol.*, 2004, 173, 1681-8.
- ❖ VAZQUEZ N., WALSH TJ., FRIEDMAN D., CHANOCK SJ., LYMAN CA. Interleukin-15 augments superoxide production and microbicidal activity of human monocytes against *Candida albicans*. *Infect. Immun.*, 1998, 66, 145-50.
- ❖